

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/70, 31/19	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/02539 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Januar 2000 (20.01.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04686 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. Juli 1999 (06.07.99) (30) Prioritätsdaten: 198 30 649.0 9. Juli 1998 (09.07.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: TOPICAL PLASTER WITH NON-STEROIDAL ANTIRHEUMATIC AGENTS WITH AN ACID GROUP (54) Bezeichnung: TOPISCHES PFLASTER MIT NICHTSTEROIDALEN ANTIRHEUMATIKA MIT SÄUREGRUPPE (57) Abstract <p>The invention relates to a topical plaster with an active agent in the form of a non-steroidal antirheumatic agent. The plaster consists of a back layer that is inert in relation to the active agent, a self-adhesive matrix layer based on a polyacrylate adhesive, containing the active agent, and a protective film which is removed before use. The invention is characterised in that a) the non-steroidal antirheumatic agent has a free carboxyl group; b) the matrix containing the active agent consists of a polyacrylate adhesive which is cross-linked with multivalent metal ions and which has free carboxyl groups, and is free of hydroxyl groups; c) the matrix contains a fatty acid which serves as a plasticizer and a permeation accelerator; and d) the back layer consists of a material which is elastic in at least one direction.</p> (57) Zusammenfassung <p>Ein topisches Pflaster mit nichtsteroidalem Antirheumatikum als Wirkstoff, bestehend aus einer gegenüber dem Wirkstoff inerten Rückschicht, einer selbstklebenden, wirkstoffhaltigen Matrixschicht auf Basis eines Polyacrylatklebers und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie, ist dadurch gekennzeichnet, daß a. das nichtsteroidale Antirheumatikum über eine freie Carboxylgruppe verfügt, b. die wirkstoffhaltige Matrix des Pflasters aus einem mit mehrwertigen Metallionen vernetzten, über freie Carboxylgruppen verfügenden Polyacrylatkleber besteht und frei von Hydroxylgruppen ist, c. die Matrix eine Fettsäure als Weichmacher und Permeationsbeschleuniger enthält und d. die Rückschicht aus einem zumindest in eine Richtung elastischen Material besteht.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Topisches Pflaster mit nichtsteroidalen Antirheumatika mit Säuregruppe

Eine große Gruppe der sogenannten nichtsteroidalen Antirheumatika sind Wirkstoffe, die als Derivate der Essigsäure und der Propionsäure aufzufassen sind.

Vertreter der Essigsäurederivate sind dabei ohne Anspruch auf Vollständigkeit Indomethacin, Acemetacin, Tolmetin, Diclofenac und Lonazolac; Vertreter der Propionsäurederivate (Profene) Ibuprofen, Flurbiprofen, Fenoprofen, Ketoprofen, Naproxen und Tiaprofen.

Die freie Carboxylgruppe ist für die Wirkung dieser Substanzklasse insofern von Bedeutung, als sie zu einer Anreicherung der Wirkstoffe in entzündlichen Geweben mit einem erniedrigten pH-Wert führt.

Für die perorale Verabreichung werden allerdings wegen der besseren Löslichkeit im wäßrigen Milieu oftmals nicht die freien Säuren, sondern die Salze eingesetzt. Für die topische Verabreichung sind allerdings die freien Säuren besser geeignet, da elektrisch neutrale Substanzen das Stratum Corneum der menschlichen Haut besser zu durchdringen vermögen als elektrisch geladene Salze.

Bei allen oben genannten Substanzen ist als Nebenwirkung das Auftreten von Magenbeschwerden und Blutungen im Gastrointestinalbereich beschrieben. Es ist deshalb von Vorteil, bei lokalen Beschwerden diese Substanzen nicht systemisch, sondern lokal zu verabreichen.

Solche Beschwerden sind z.B. entzündlich-rheumatische Erkrankungen der Gelenke und der Wirbelsäule, Schwellungen und Entzündungen der Weichteile in der Nähe von Gelenken, Schultersteife, Kreuzschmerzen, Hexenschuß sowie Sport- und Unfallverletzungen.

Für die lokale Verabreichung können Gele, Salben oder selbstklebende Pflastersysteme genommen werden. Die selbstklebenden Pflastersysteme haben dabei gegenüber den Salben und Gelen den Vorteil, daß die Kleidung nicht kontaminiert wird und die Pflaster bei entsprechender Auslegung nur einmal alle 1-2 Tage appliziert werden müssen.

Solche Pflaster zur topischen Applikation am Wirkort bestehen im allgemeinen aus einer wirkstoffhaltigen, selbstklebenden sogenannten Matrixschicht, einer oftmals textilen Rückschicht und einer vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht für die Matrix.

Bedingt durch die nur topische Wirkung am Applikationsort haben solche Pflaster eine Größe, die bei etwa 70 cm² beginnt und bis zu etwa 250 cm² reicht. Dies bedeutet, daß die physikalischen Eigenschaften der Rückschicht eine wichtige Rolle bei den Trageeigenschaften des Pflasters spielen. Speziell bei der Anwendung im Gelenkbereich zeigt es sich, daß die Rückschicht zumindest in einer Richtung elastisch sein muß, um einerseits in diesem Bereich genügend gut zu kleben und andererseits den Bewegungsspielraum nicht zu sehr einzuengen. Folienartige Materialien sind entweder nicht elastisch, oder wenn sie elastisch sind, aus Materialien hergestellt, die nicht inert gegenüber den Inhaltsstoffen der Pflastermatrix sind.

Zudem ist bei Folien die Wasserdampfdurchlässigkeit in Abhängigkeit von den ausgewählten Materialien oft ein Problem, da Okklusion und das damit verbundene Schwitzen die Klebeeigenschaften erheblich beeinträchtigen können.

Auch textile Materialien sind nicht ohne Probleme, da Materialien wie Baumwolle oder Polyurethane dazu neigen, Wirkstoffe oder diffusible Hilfsstoffe zu binden bzw. aufzunehmen. Speziell Polyurethane neigen dazu, ihre physikalischen Eigenschaften in unzulässiger Weise zu verändern.

Auch an den Kleber sind spezielle Anforderungen zu stellen. Seine wichtigste Funktion ist es, das System für die beabsichtigte Tragezeit sicher auf der Haut zu verankern, ohne beim Abnehmen zu Schmerzen oder zu Hautabrissen zu führen. Er sollte nicht okklusiv wirken, da die Hautverträglichkeit mit zunehmender Okklusion abnimmt. Da er in innigem Kontakt mit dem Wirkstoff steht, muß er genügend inert diesem gegenüber sein, um ein zumindest für zwei Jahre stabiles Pflaster zu erhalten. Die Zusammensetzung des Klebers muß dabei auf die jeweilige chemische Zusammensetzung der Wirk- und Hilfsstoffe in geeigneter Weise zugeschnitten sein. Nicht zuletzt muß der Kleber über eine geeignete Löslichkeit für die Wirkstoffe verfügen. Da die Permeationsrate wesentlich von der thermodynamischen Aktivität abhängt, ist eine Wirkstoffkonzentration möglichst nahe der Sättigungslöslichkeit anzustreben. Im allgemeinen ist wegen der doch relativ hohen abzugebenden Wirkstoffmenge eine Löslichkeit von mindestens 5 % (g/g), und aus Gründen der Wirkstoffersparnis von nicht mehr als 30 %, besser nicht mehr als 15 % (g/g), anzustreben.

Allen diesen Ansprüchen werden dabei am ehesten Polyacrylatkleber gerecht. Diese Kleber werden durch die radikalischen Polymerisation von Acryl- bzw. Methacrylsäure und ihren Derivaten hergestellt. Zusätzlich mögliche Monomere sind Vinylverbindungen wie z.B. Vinylacetat oder Maleinsäure.

Neben den mehr technischen Aspekten spielt bei topischen Systemen die Hautverträglichkeit eine große Rolle. Während systemisch wirksame transdermale therapeutische Systeme (TTS) auf wechselnde Hautareale appliziert werden, ist bei topischen Pflastern der Applikationsort durch das Leiden vorgegeben. Dies bedeutet, daß für solche Pflaster nur gut hautverträgliche Inhaltsstoffe für die Matrix genommen werden können und darüber hinaus das Klebeverhalten so ausge-

legt sein muß, daß einerseits das Pflaster über die beabsichtigte Applikationszeit zuverlässig klebt und andererseits beim Abnehmen des Pflasters keine zu große mechanische Reizung der Haut erfolgt.

Selbstverständlich müssen die Pflaster in der Lage sein, genügend Wirkstoff abzugeben, um in den unter den Pflastern liegenden Geweben, das heißt dem Wirkort, ausreichend hohe Gewebsspiegel zu erreichen.

Ebenfalls selbstverständlich ist die Forderung nach einer genügenden Stabilität der Arzneiform bezüglich des Wirkstoffgehalts, der Wirkstoffabgabe und dem Klebeverhalten.

Zusammenfassend sollen topische Pflaster im wesentlichen folgende Anforderungen möglichst optimal erfüllen:

- genügend hohe Permeationsrate zum Erzielen therapeutisch effektiver Gewebesspiegel an der Applikationsstelle,
- gute Hautverträglichkeit bei Mehrfachapplikation an der gleichen Stelle,
- gutes, aber nicht zu festes Kleben und kein Stripping beim Entfernen,
- Elastizität in mindestens einer Richtung, um Anwendung im Gelenkbereich zu ermöglichen,
- Stabilität über mindestens 2 Jahre,
- einfache und kostengünstige Herstellung.

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein topisches Pflaster mit nichtsteroidalen Antirheumatika mit freien Carboxylgruppen bereitzustellen, welches die vorgenannten Anforderungen erfüllt.

Diese Aufgabe wurde in überraschender Weise für die Wirkstoffgruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika mit freien Carboxylgruppen durch ein Pflaster gemäß den Merkmalen des Hauptanspruches gelöst.

In der Patentliteratur sind topische Pflaster beschrieben, die auch nichtsteroidale Wirkstoffe umfassen. Nicht berücksichtigt sind dabei Pflaster auf der Basis von Hydrogelen, da diese wegen ihrer geringen Klebkraft nur eingeschränkt ohne zusätzliche Fixierverbände anzuwenden sind.

In der GB 2 273 044 sind z.B. Pflaster beschrieben, die auch Ketoprofen als wirksamen Bestandteil umfassen. In ihnen ist der Wirkstoff in der Matrix kombiniert mit die Permeation durch die Haut verbessernden Substanzen aus der Gruppe der Fettsäureester, Polyoxyethylenderivate, Glyceride, Fettsäureester des Propylenglykols und Pyrrolidonderivate. Der Kleber kann dabei auch aus der Gruppe der Polyacrylatkleber stammen. Nichts ausgesagt wird über die physikalischen Eigenschaften der Rücksicht. Als Material für textile Rücksichten wird Baumwolle erwähnt, die jedoch einen Großteil des in der Matrix enthaltenden Wirkstoffes bindet und dadurch die Wirkstoffabgabe negativ beeinflusst.

Saure funktionelle Gruppen im Polymer sowie die Verwendung eines carboxylgruppenhaltigen Weichmachers bzw. Permeationsverbesserers werden nicht beschrieben.

Ein topisches Pflaster mit dem Wirkstoff Ketoprofen ist beschrieben in der DE-OS 195 27 306. Dieses Pflaster ist gekennzeichnet durch eine mehrschichtige Matrix, wobei die einzelnen Schichten über ein verschieden hohes Wasseraufnahmevermögen verfügen.

In der US 5,702,720 ist ein Pflaster mit Flurbiprofen als Wirkstoff beschrieben. Die Matrix dieses Pflasters besteht auch aus einem Polyacrylatkleber, der Polyvinylpyrrolidon als zusätzliche Komponente enthält. Polyvinylpyrrolidon ist dabei als nachteilig zu betrachten, da dieses Polymer eine starke Wechselwirkung mit Carboxylgruppen und phenolischen OH-Gruppen zeigt. Es verbessert zwar die Haftung auf der

Haut, allerdings um den Preis einer geringeren Wirkstoffabgabe bzw. einer höheren notwendigen Wirkstoffmenge im Pflaster.

In der WO 95/31193 ist ein Pflaster mit Ibuprofen als Wirksubstanz beschrieben. Hier besteht die Matrix aus zwei unterschiedlichen Polyacrylatpolymeren und - neben dem Wirkstoff - zusätzlich aus Diethylphthalat. Diethylphthalat ist dabei nicht als toxikologisch unbedenklich zu betrachten, da es in erheblichen Mengen die Haut zu durchdringen vermag. Ein saurer Weichmacher in Verbindung mit sauren funktionellen Gruppen in der Matrix und einem nichtsteroidalen Antirheumatikum mit freien Carboxylgruppen sind nicht beschrieben.

Keines der im Stand der Technik erwähnten Pflaster enthält alle für ein topisches Pflaster notwendigen Elemente in optimierter Form.

Es war überraschend, daß die Kombination eines Wirkstoffes mit einer freien Carboxylgruppe mit einem vernetzten Acrylatkleber mit freien Carboxylgruppen aus der einpolymerisierten Acryl- oder Methacrylsäure und einer Fettsäure als Weichmacher und Permeationsverbesserer eine Matrix ergibt, die bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften in optimaler Weise allen Anforderungen gerecht wird.

Die Vernetzung des Acrylatklebers erfolgt mit mehrwertigen Metallkationen, bevorzugt mit Aluminium. Die Aluminiumionen werden dabei der Kleberlösung als Aluminiumacetylacetonat zugesetzt. Der organische Anteil der Verbindung wird bei dem Trocknen des Klebers zusammen mit den Lösemitteln entfernt; die Carboxylgruppen des Klebers bilden nun die Gegenionen der Aluminiumkationen. Die dadurch resultierende Vernetzung ist als reversibel zu betrachten. Offensichtlich tritt sowohl der saure Wirkstoff als auch der saure Weich-

macher ebenfalls in Wechselwirkung mit den Aluminiumionen und verleiht dadurch der Matrix ein gutes Klebeverhalten, ohne daß die Matrix zu weich wird und dadurch zu sogenanntem "kalten Fluß" neigt.

Dieser kalte Fluß stellt einerseits ein Stabilitätsproblem dar, andererseits macht er sich störend dadurch bemerkbar, daß nach der Abnahme des Pflasters von der Haut Kleberränder auf der Haut verbleiben können.

Es ist ebenfalls davon auszugehen, daß die anwesende Fettsäure solche Stellen im Polymer blockiert, die auch mit dem sauren Wirkstoff in Wechselwirkung treten können und damit Abgabeeigenschaften des sauren Wirkstoffs beeinflussen können.

Ein weiterer Vorteil ist, daß durch die Anwesenheit der Dissoziation der Wirkstoffsäure zugunsten der neutralen Wirkstoffsäure zurückgedrängt und dadurch die die Haut besser permeierende Neutralform des Wirkstoffs begünstigt wird.

Insgesamt ist es also eine Vielzahl von miteinander in Wechselwirkung stehenden Einflüssen, die in ihrer Kombination der Matrix optimale physikalische Eigenschaften verleihen.

Die Rückschicht des Pflasters besteht aus einem zumindest in einer Richtung elastischen Polyestergewebe oder Polyestergerirke oder aus einem elastischen geschlossenzelligen Schaum. Die Polyestergewebe oder Gerirke erhalten ihre Elastizität durch die Elastizität der verwendeten Polyestergerarne. Sie unterscheiden sich dadurch von leicht elastischen Polyestererfliesen. Solche Vliese sind erhältlich, haben aber den Nachteil, daß sie nur in sehr dünner Form ausreichend elastisch sind und dann die selbstklebende Matrix nicht mehr ausreichend abdecken und vor dem Verkleben mit dem Packstoffmaterial bzw. den Kleidern beim Tragen schüt-

zen. Polyestergewebe bzw. Polyestergewirke haben selbst in sehr dicken Ausführungen (ca. 150 g/m²) eine für die Anwendung als textile Rückschichten von Pflastersystemen ausreichende Dehnbarkeit. Der Hauptvorteil in der Verwendung von Polyester liegt allerdings darin, daß dieser von allen für solche Gewebe bzw. Gewirke denkbaren Materialien am inertensten gegenüber diffusiblen Inhaltsstoffen der Matrix ist. Er zeichnet sich dadurch vor allem gegenüber Materialien wie Baumwolle, Viskose, Polyamiden oder Polyvinylacetaten aus.

Selbst bei 3-jähriger Lagerung bleibt die Abgaberate eines Pflasters, wie am Beispiel Ibuprofen und Ketoprofen belegt, bei Verwendung einer Rückschicht aus Polyester unverändert (siehe Tabelle 1). Dies zeigt an, daß keinerlei Wirkstoff durch dieses Material aufgenommen wird.

Auch der Wirkstoffgehalt selbst ist über diese Zeit selbst bei Lagerung unter erhöhter Temperatur konstant. Abbauprodukte werden nicht beobachtet. Dadurch wird die ausgezeichnete Stabilität solcher Pflaster zusätzlich belegt.

In vitro-Permeationsversuche an Humanepidermis belegen, daß auch die Wirkstoffabgabe an die Haut ausreichend hoch ist. Beispielhaft aufgezeigt sei dies an Permeationsversuchen mit Pflastern, die gemäß Beispiel 2 und 3 hergestellt wurden.

Die Permeationsrate kann noch gesteigert werden durch die Verwendung einer Rückschicht aus einem geschlossenzelligen Schaum auf Basis von Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid oder einem Copolymeren aus Ethylen und Vinylacetat. Die Ursache ist eine Erhöhung der Okklusion, die sich generell steigend auf Permeationsraten auswirkt. Bei Verwendung solcher Schäume als Rückschicht erreicht man zwar nicht die hohe Elastizität und den gleichen Tragekomfort wie bei Verwendung von Polyestergeweben, hat allerdings den

Vorteil der höheren Wirksamkeit aufgrund der höheren Abgaberraten des Pflasters für den Wirkstoff.

In FIG.2 ist die höhere Permeationsrate anhand einer vergleichenden Permeationsstudie unter Verwendung von menschlicher Epidermis beispielhaft für den Wirkstoff Ketoprofen belegt.

Die Herstellung von Pflastern im Sinne der Erfindung ist dargestellt durch die Beispiele 1-3. Diese Herstellungsweise kann übernommen werden für alle nichtsteroidalen Wirkstoffe mit sauren Gruppen, wobei allerdings für jeden Wirkstoff individuell die geeignete Konzentration gefunden werden muß.

BEISPIEL 1: Pflaster mit Ketoprofen als Wirkstoff

Zu 500 g Durotak 387-2251 mit einem Feststoffgehalt von 48 Gew.% werden 58 g Ölsäure und 26 g Ketoprofen gegeben und solange gerührt, bis alles Ketoprofen in Lösung gegangen ist.

Anschließend werden 90 g einer 4 %igen (g/g) Lösung von Aluminiumacetylacetonat zugegeben und die Lösung durch Rühren homogenisiert.

Danach wird zur Herstellung der Matrixschicht die Lösung auf eine silikonisierte Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Die Beschichtungsdicke wird so gewählt, daß der getrocknete Matrixfilm ein Beschichtungsgewicht von 80 g/m² aufweist.

Die getrocknete Matrixschicht wird nun mit einem in zwei Richtungen elastischen Polyestergewebe kaschiert; aus dem dadurch entstandenen Gesamtlaminat werden die fertigen Pflaster ausgestanzt.

BEISPIEL 2:

Zu 500 g Durotak 387-2251 mit einem Feststoffgehalt von 48 Gew.% werden 58 g Ölsäure und 30 g Flurbiprofen gegeben und solange gerührt, bis alles Flurbiprofen in Lösung gegangen ist.

Anschließend werden 90 g einer 4 %igen Lösung von Aluminiumacetylacetonat zugegeben und die Lösung durch Rühren homogenisiert.

Danach wird zur Herstellung der Matrixschicht die Lösung auf eine silikonisierte Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Die Beschichtungsdicke wird so gewählt, daß der getrocknete Matrixfilm ein Beschichtungsgewicht von 80 g/m² aufweist.

Die getrocknete Matrixschicht wird nun mit einem in zwei Richtungen elastischen Polyestergewebe kaschiert; aus dem dadurch entstandenen Gesamtlaminat werden die fertigen Pflaster ausgestanzt.

BEISPIEL 3: Pflaster mit Ibuprofen als Wirkstoff

Zu 500 g Durotak 387-2251 mit einem Feststoffgehalt von 48 Gew.% werden 58 g Ölsäure und 41 g Ibuprofen gegeben und solange gerührt, bis alles Ibuprofen in Lösung gegangen ist.

Anschließend werden 90 g einer 4 %igen Lösung von Aluminiumacetylacetonat zugegeben und die Lösung durch Rühren homogenisiert.

Danach wird zur Herstellung der Matrixschicht die Lösung auf eine silikonisierte Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Die Be-

schichtungsdicke wird so gewählt, daß der getrocknete Matrixfilm ein Beschichtungsgewicht von 150 g/m² aufweist.

Die getrocknete Matrixschicht wird nun mit einem in zwei Richtungen elastischen Polyestergewebe kaschiert; aus dem dadurch entstandenen Gesamtlaminat werden die fertigen Pflaster ausgestanzt.

Die in Figur 1 dargestellten Permeationsergebnisse wurden durch in-vitro Permeationsstudien an menschlicher Epidermis unter Verwendung der allgemein bekannten Franz-Diffusionszelle ermittelt.

A N S P R Ü C H E

1. Topisches Pflaster mit nichtsteroidalem Antirheumatikum als Wirkstoff, bestehend aus einer gegenüber dem Wirkstoff inerten Rückschicht, einer selbstklebenden, wirkstoffhaltigen Matrixschicht auf Basis eines Polyacrylatklebers und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a. das nichtsteroidale Antirheumatikum über eine freie Carboxylgruppe verfügt,
 - b. die wirkstoffhaltige Matrix des Pflasters aus einem mit mehrwertigen Metallionen vernetzten, über freie Carboxylgruppen verfügenden Polyacrylatkleber besteht und frei von Hydroxylgruppen ist,
 - c. Die Matrix eine Fettsäure als Weichmacher und Permeationsbeschleuniger enthält und
 - d. die Rückschicht aus einem zumindest in eine Richtung elastischen Material besteht.
2. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das nichtsteroidale Antirheumatikum ein Pro-fenderivat ist.
3. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ketoprofen, Ibuprofen, Flurbiprofen oder Naproxen ist.
4. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ketoprofen oder Flurbiprofen ist und in einer Konzentration zwischen 5 und 15 Gew.% in der Pflastermatrix enthalten ist.
5. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Ketoprofen ist und in einer Konzentration von 6-10 Gew.% in der Matrix gelöst vorliegt.

6. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäure Ölsäure, Linolsäure oder Linolensäure ist.

7. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettsäure Ölsäure ist und in einer Konzentration zwischen 5 und 20 Gew.% in der Pflastermatrix enthalten ist.

8. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyacrylatkleber zumindest unter Verwendung von 2-Ethylhexylacrylat und Acrylsäure hergestellt wurde.

9. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polyacrylatkleber unter Verwendung von 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat, Acrylsäure, Butylacrylat hergestellt wurde.

10. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die inerte Rückschicht ein Vlies, ein Gewebe oder ein Gewirke aus Polyethylenterephthalat ist.

11. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht aus einem in zwei Richtungen elastischen Polyethylenterephthalatgewebe besteht.

12. Topisches Pflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückschicht aus einem geschlossenzelligen, elastischen Schaum besteht.

13. Topisches Pflaster gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der geschlossenzellige Schaum aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid oder einem Copolymeren aus Ethylen und Vinylacetat besteht.

Ergebnisse von Permeationsstudien

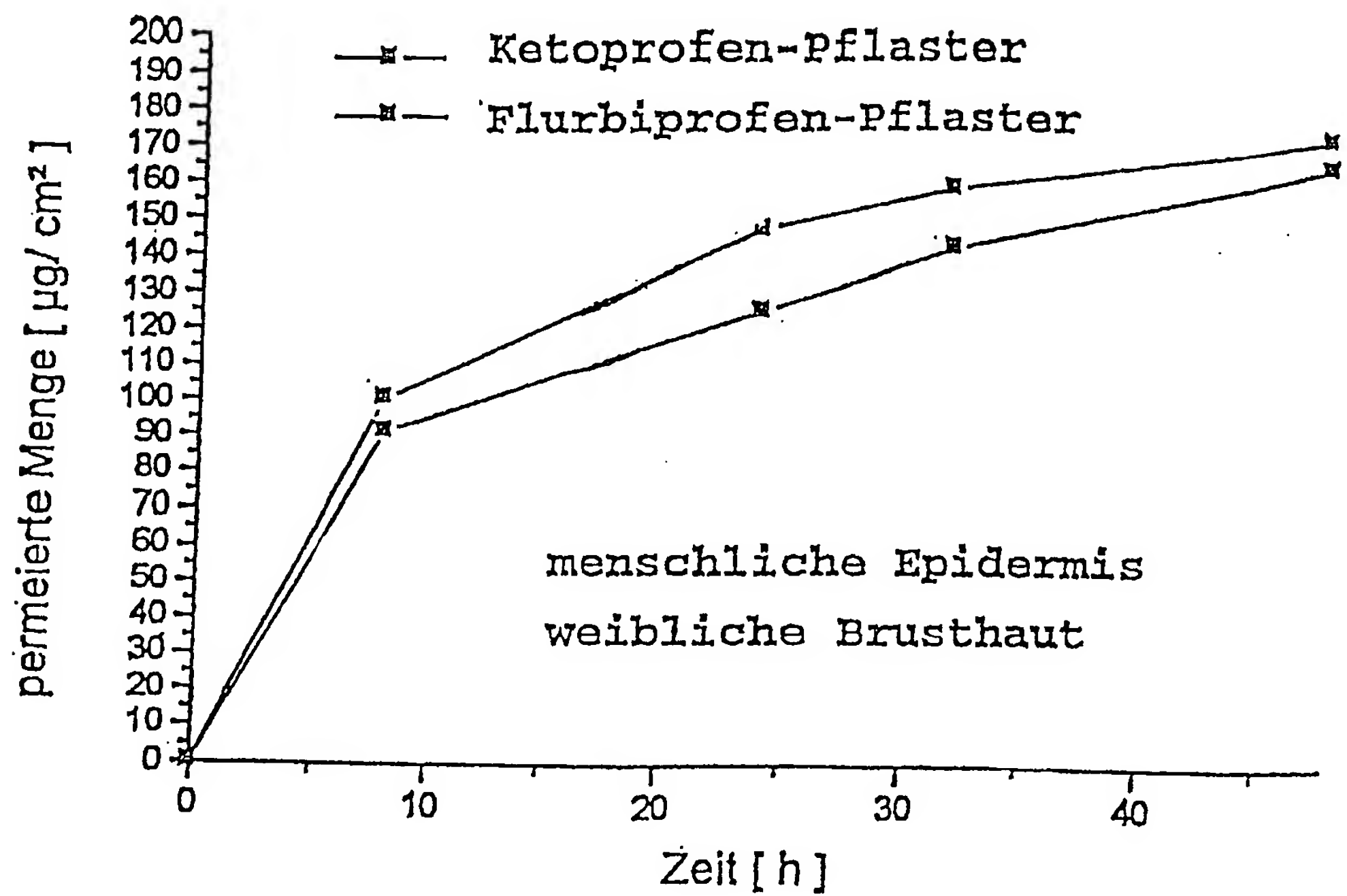


FIG.1

2/2

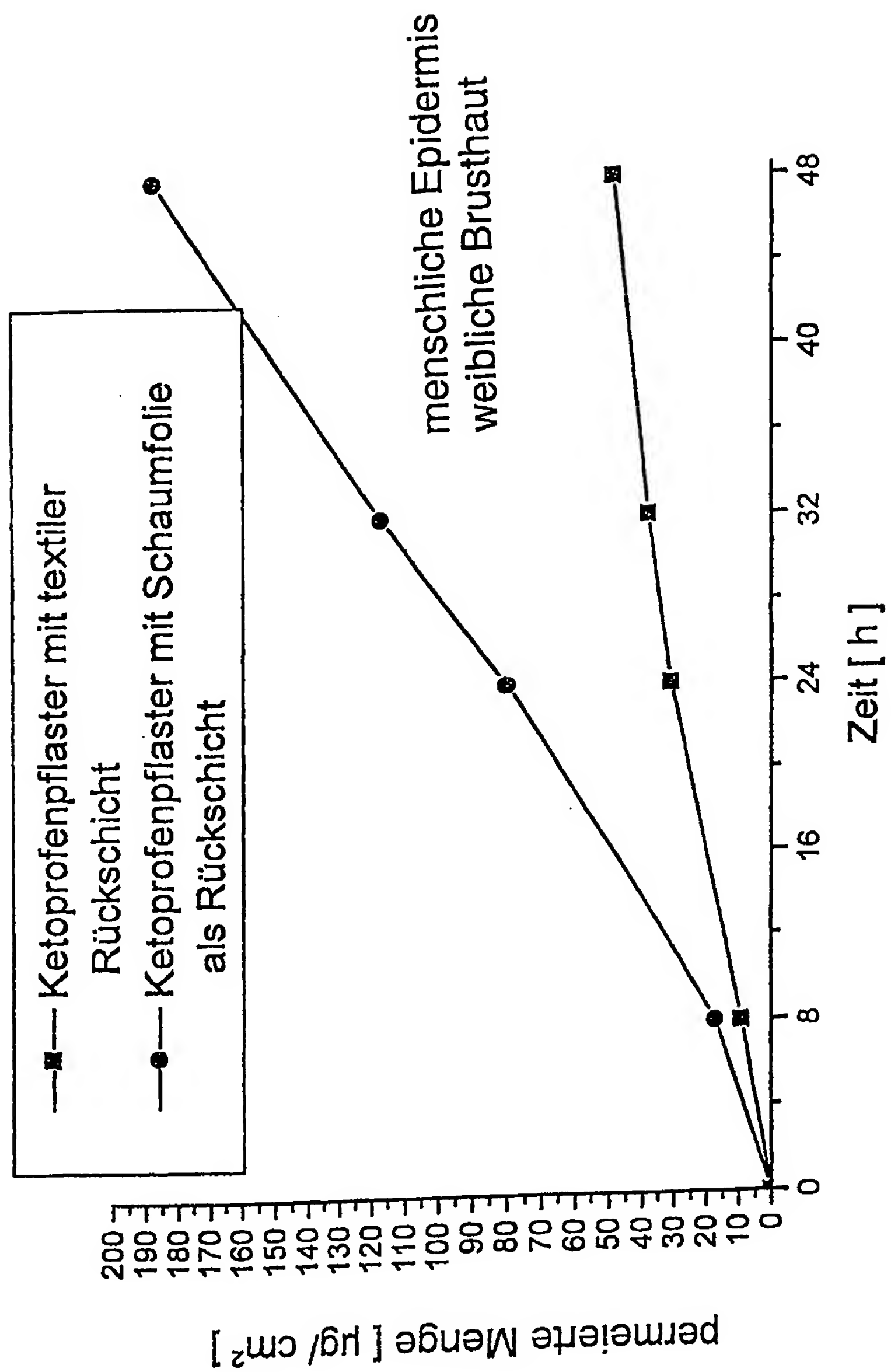


FIG.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/04686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 197 06 824 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 26 March 1998 (1998-03-26) page 2, line 3-5 example 2	1-4, 6, 7
A	EP 0 319 988 A (SHOWA DENKO KK) 14 June 1989 (1989-06-14) page 2, line 5-10 page 6, line 26-32 examples 4, 11 comparative example 1, 5 claim 1	1-4, 8, 9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 1999

Date of mailing of the international search report

15/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04686

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 704 (C-1146), 22 December 1993 (1993-12-22) & JP 05 238931 A (NITTO DENKO), 17 September 1993 (1993-09-17) abstract -& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-331354 XP002117847 & JP 05 238931 A (NITTO DENKO), 22 December 1993 (1993-12-22) abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/04686

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19706824 C	26-03-1998	AU 6295998 A WO 9836740 A	09-09-1998 27-08-1998
EP 0319988 A	14-06-1989	JP 1250317 A US 4938964 A	05-10-1989 03-07-1990
JP 05238931 A	17-09-1993	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04686

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70 A61K31/19

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 197 06 824 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 26. März 1998 (1998-03-26) Seite 2, Zeile 3-5 Beispiel 2	1-4, 6, 7
A	EP 0 319 988 A (SHOWA DENKO KK) 14. Juni 1989 (1989-06-14) Seite 2, Zeile 5-10 Seite 6, Zeile 26-32 Beispiele 4, 11 Vergleichsbeispiele 1, 5 Anspruch 1	1-4, 8, 9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Oktober 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/10/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

La Gaetana, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 704 (C-1146), 22. Dezember 1993 (1993-12-22) & JP 05 238931 A (NITTO DENKO), 17. September 1993 (1993-09-17) Zusammenfassung -& DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-331354 XP002117847 & JP 05 238931 A (NITTO DENKO), 22. Dezember 1993 (1993-12-22) Zusammenfassung -----</p>	10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04686

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19706824 C	26-03-1998	AU 6295998 A WO 9836740 A	09-09-1998 27-08-1998
EP 0319988 A	14-06-1989	JP 1250317 A US 4938964 A	05-10-1989 03-07-1990
JP 05238931 A	17-09-1993	KEINE	

